

Geneettinen kuume – konsultaatio verkossa, mutaatio kirjekuoressa

Matti Korppi, Jussi Korhonen, Kaija Lindström ja Tarja Mononen

Mikä sairaus on kaksivuotiaalla lapsella, jolla on ollut syntymästä lähtien kuumetta kerran kuukaudessa muutaman päivän ajan? Lapsi on väliajat oireeton ja kasvaa ja kehittyy normaalisti. Kuvaamme potilaan, jonka harvinainen geneettinen kuumeoireyhtymä hyper-IgD-syndrooma todettiin kansainvälisen Internet-konsultaation avulla. Lopulliseen diagnoosiin päästiin hyvin suunnatulla geenitestillä. Kirjoituksessa esitetään lyhyesti lapsen toistuvan kuumeen syyt ja diagnostiikka.

Krooniset infektiot, tulehdukselliset tilat ja pahanlaatuiset sairaudet aiheuttavat usein pitkittynyttä kuumetta mutta harvoin toistuvaa kuumetta. Jos kuumevaiheet toistuvat useita kertoja ja potilas on väliajat oireeton, ovat edellä mainitut syyt epätodennäköisiä. PFAPA-oireyhtymä (periodic fever, aphtous stomatis, pharyngitis and adenitis) ja syklinen neutropenia aiheuttavat säännöllisin väliajoin toistuvaa kuumetta. *Borrelia recurrentis* aiheuttaa toisintokuumeen nimellä tunnetun infektion, mutta kyseistä riketsiaa ei esiinny maassamme. Välimeren kuume (familial Mediterranean fever, FMF), hyper-IgD-syndrooma (HIDS), tuumorinekroositekijäreseptorin vajaatoimintaan liittyvä kuume (familial Hibernian fever) ovat lapsuusiällä alkavia geneettisiä kuumeita. Nykyisin viimeksi mainitusta sairaudesta käytetään lyhennettä TRAPS (TNF receptor associated periodic fever syndrome). Geneettisissä oireyhtymissä kuumevaiheet toistuvat säännöllisesti tai epä-säännöllisesti.

Lapsen toistuvat kuumeet

Kuukausien ajan toistuvan kuumeen yleisin syy muuten oireettomalla lapsella on PFAPA. Oireyhtymään kuuluu toistuva kuumeilu, jota esiintyy keskimäärin 3–4 viikon välein, ja kuumeilu on yleensä säännöllistä (Chandy ja Gilsdorf 2002). Sairauden oireet alkavat lähes aina ennen viiden vuoden ikää, kuitenkin harvoin alle vuoden iässä. Kuumeilun aikana lapsella esiintyy jokin kolmesta paikallisoireesta: suun limakalvon rakkulat tai haavaumat (noin 70 %), punoittava, joskus rakkulainen nielu (noin 70 %) tai kaulan suurentuneet imusolmukkeet (80–90 %). Kuume paranee itsestään keskimäärin viidessä vuorokaudessa. Kuumevaiheiden välillä lapsi on oireeton. PFAPA:n syy on tuntematon. Lähinnä on epäilty infektiota tai elimistön reaktiota mikrobeihin. Kuumeen aikana esiintyy leukosytoosia sekä laskon ja CRP-arvon kasvua (Thomas ym. 1999, Feder 2000, Scholl 2000). Yksittäiset kuumevaiheet reagoi-

vat yleensä steroidihoitoon, mutta tällä tavoin ei voida vaikuttaa seuraavien episodien ilmaantumiseen (Chandy ja Gilsdorf 2002). PFAPA on sammunut tonsillektomian jälkeen 60–70 %:ssa tapauksista (Thomas ym. 1999). Toisaalta oireyhtymä paranee itsestään noin puolessa tapauksista. Toistaiseksi tutkimusnäyttö hoitojen hyödyllisyydestä puuttuu, ja kokemukset perustuvat potilassarjoihin. Käytännössä tonsillektomiaa harkitaan, kun kuumevaiheet ovat jatkuneet yli puoli vuotta eivätkä ole hallittavissa lyhyellä, 1–2 vuorokauden steroidihoidolla.

Syklinen neutropenia on toistuvan kuumeen harvinainen syy. Sitä esiintyy sekä perinnöllisenä että hankinnaisena muotona (Souid 1995, Chandy ja Gilsdorf 2002). Neutropenia toistuu 3–4 viikon välein, ja kuumeilu on yleensä säännöllistä. Neutropenian aikana lapsi sairastaa tavallista herkemmin bakteerien aiheuttamia infektioita, mutta toistuvia kuumeita esiintyy leukosyyttimäärästä riippumatta (Chandy ja Gilsdorf 2002). Kaikkia PFAPA:n kliinisiä oireita ja löydöksiä voi esiintyä myös syklisessä neutropeniassa, ja siksi näitä oireyhtymiä ei ole mahdollista erottaa kliinisesti toisistaan. Syklinen neutropenia diagnosoidaan seuraamalla veren valkosolujen määrää ja erittelylaskennan tulosta kahdesti viikossa niin kauan, että lapsi sairastaa vähintään yhden kuumevaiheen. Jos seurannassa todetaan neutrofiilisten valkosolujen määräksi alle $0,5 \times 10^9/l$, syklinen neutropenia on todennäköinen. Diagnoosi varmistetaan kuumeen aikana otetulla luuydinnäytteellä, jossa todetaan myelosyyttien kypsymishäiriö. Kun syklinen neutropenia todetaan, suositellaan elinikäistä hoitoa granulosyyttien kasvutekijöillä (Hammond ym. 1989, Chandy ja Gilsdorf 2002).

Välimeren kuumeita ei ole kuvattu suomalaisilla potilailla. Kaksi julkaistua tapausta on myöhemmin osoittautunut TRAPS-oireyhtymäksi (Välimäki ym. 1985, Karenko ym. 1992, McDermot ym. 1999). Välimeren kuumeen tyypillisiä oireita ovat lyhyet, 1–2 vuorokauden kuumejaksot, joihin yleensä liittyy vatsakalvon tulehdus, harvemmin keuhkopussin, sydänpussin tai nivelten tulehdus (taulukko). Kuumeet alkavat vaihtelevasti usein lapsuudessa ja tois-

tuvat epämääräisin välein. Veren valkosolumäärä, lasko ja CRP-arvo ovat suurentuneet kuumevaiheen aikana. Steroideilla ei ole vaikutusta kuumeeseen, mutta kuumevaiheita ja taudin vaarallista komplikaatiota amyloidoosia voidaan estää kolkisiinihoidolla (Drenth ja van der Meer 2001, Chandy ja Gilsdorf 2002). Välimeren kuume periytyy autosomissa peittyvästi. Se johtuu MEFV-geenin mutaatioista, ja valtamutaatio löytyy 75–85 %:lla potilaista (Ben-Chetrit ja Levy 1998).

TRAPS-oireyhtymää on todettu ainakin kahdessa suvussa maassamme (McDermot ym. 1999, Nevala ym. 2002). Kuumeet alkavat vaihtelevasti, usein nuoruusiässä, ja tyypillistä on niiden pitkä kesto, tavallisesti 1–2 viikkoa (taulukko). Kuumeen aikana esiintyy runsaasti erilaisia oireita, joista lihas- ja nivelkivut, vaihteleva ihottuma ja silmien sidekalvojen tulehdus ovat yleisimpiä (Drenth ja van der Meer 2001, Chandy ja Gilsdorf 2002). Suurilla steroidianoksilla ja uudella TNF-pitoisuuksiin vaikuttavalla tulehduslääkkeellä etanerseptilla on onnistuttu lieventämään ja estämään kuumevaiheita (Chandy ja Gilsdorf 2002). TRAPS periytyy autosomissa vallitsevasti, ja diagnostiikassa voidaan käyttää liukoisten TNF-1-reseptoreiden pitoisuuden mittausta (arvo pieni vain kohtausten väliaikoina) ja DNA-tutkimusta (Drenth ja van der Meer 2001).

HIDS-oireyhtymää ei ole aikaisemmin todettu suomalaisilla potilailla. Tyypillisessä tapauksessa kuumeet alkavat alle vuoden iässä, kestävät 4–6 vuorokautta, ja esiintyvät säännöllisesti 3–6 viikon välein (taulukko). Tyypilliseen kuvaan kuuluvat kuume, kaulan alueen suurentuneet imusolmukkeet (yli 90 %:lla) ja ripuli (yli 80 %:lla). Oireet alkavat yli 70 %:ssa tapauksista alle vuoden iässä, tyypillisesti rokotusten yhteydessä (Drenth ja van der Meer 2001, Chandy ja Gilsdorf 2002). HIDS-oireyhtymän diagnoosiin on vaadittu seerumin suurentunut IgD-pitoisuus potilaalla, jonka taudinkuva on tyypillinen. Lisäksi seerumin IgA-pitoisuus on yleensä suurentunut, ja osalla potilaista virtsan mevalonaattipitoisuus kasvaa kuumevaiheen aikana. Muutos johtuu isoprenoidi-kolesteroli-synteesiketjun entsyymien mevalonaatti-

Taulukko. Kolmen geneettisen kuumeoireyhtymän tyypilliset kliiniset piirteet.

Piirteet	Välimeren kuume (FMF)	Hyper-IgD-oireyhtymä (HIDS)	TNF-reseptoriin liittyvä kuume (TRAPS)
Tyypilliset kansallisuudet	Juutalaiset, turkkilaiset, armenialaiset, arabit	Hollantilaiset, ranskalaiset	Skotlantilaiset, irlantilaiset
Periytyminen	Autosomissa peittyvästi	Autosomissa peittyvästi	Autosomissa vallitsevasti (vähentynyt penetranssi)
Oireiden alku	Alle 20 v	Alle 12 kk	Alle 20 v
Kuumevaiheen kesto	Alle 2 vrk	4–6 vrk	Yli 7 vrk
Muut oireet	Vatsakalvontulehdus, muut serosiitit	Ripuli, suurentuneet kaulan imusolmukkeet	Lihaskivut, silmän sidekalvotulehdus
Laboratoriolöydökset	Ei spesifistä	Seerumin IgD-pitoisuus > 100 mg/l Seerumin IgA-pitoisuus suurentunut Virtsan mevalonaattipitoisuus suurentunut	Seerumin tyypin 1 TNF-reseptoripitoisuus < 1 ng/ml (pieni vain kohtausten väliaikoina)
Geeni	MEFV-geeni	MVK-geeni	TNFRSF1A-geeni
Geenituote	Pyriini- eli marenostriini-proteiini	Mevalonaattikinaasi	Tyypin 1 TNF-reseptori
Hoito	Kolkisiini	Ei hoitoa	Steroidit, etanersepti

kinaasin (MVK) vajaatoiminnasta. HIDS periytyy autosomissa peittyvästi. Se johtuu MVK-geenin mutaatioista, joista yksi tietty (V377I) on todettu valtaosalla potilaista (Drenth ja van der Meer 2001). MVK:n lähes täydellinen toimimattomuus johtaa vaikeaan taudinkuvaan (mevalonic aciduria), johon kuuluvat kuumevaiheiden lisäksi potilaiden kasvun ja kehityksen häiriintyminen, anemia, suurentuneet maksa ja perna, kasvojen dysmorfiset piirteet ja virtsan mevalonaattipitoisuuden jatkuva suurentuneisuus (Houten ym. 2001).

Oma potilas

Potilas on nuorten, terveiden vanhempien kolmesta tyttärestä keskimäinen. Perheen kahdella muulla tyttärellä ei ole ollut poikkeavaa kuumeilutaipumusta. Vanhemmat ovat kotoisin Itä-Suomesta eivätkä ole edes kaukaista sukua keskenään. Kummassakaan suvussa ei tiedetä esiintyneen toistuvia kuumeita eikä perinnöllisiä sairauksia.

Oman potilaamme diagnoosi pystyttiin varmistamaan hänen ollessaan kaksivuotias. Hänellä oli esiintynyt 3–5 viikon välein kuumeita ensimmäisistä elinvuodoista alkaen. Vastasyntyneenä hän sai sepsisepäilyä takia suonensisäisen antibiootihoidon. Veren valkosolunäärä ja seerumin CRP-pitoisuus olivat suurentuneet, mutta veriviljelyn tu-

los jäi negatiiviseksi. Noin kuukauden iässä lapsella esiintyi korkeaa kuumetta, yleistila oli heikentynyt ja CRP-arvo oli yli 100 mg/l. Hän sai tällöin sepsisepäilyä takia toisen suonensisäinen antibiootihoidon. Kliinistä infektiotokusta ei löytynyt, ja veren, virtsan ja likvorin bakteeriviljelyjen tulokset jäivät negatiivisiksi. Tämän jälkeen kuumevaiheet ovat toistuneet säännöllisesti, ja niihin on aina liittynyt voimakas akuutin vaiheen reaktio. Veren valkosolunäärä on ollut suurimmillaan $35\text{--}40 \times 10^9/l$ ja CRP-pitoisuus enimmillään 300–400 mg/l. Tästä syystä lapsi on saanut toistuvia antibiootihoidoja sairaalassa. Kun antibiooteista on uskallettu pidättäytyä, hän on parantunut itsestään kuumeen kestätyä 3–5 päivää. Kuumeisiin ei ole liittynyt vakavia komplikaatioita. Minkään kuumeen yhteydessä ei ollut voitu diagnosoida syviä paikallisia infektioesäkkeitä. Kolme kertaa kuumeeseen on liittynyt kuumekouristus. Väliajat lapsi on ollut oireeton, ja hän on kasvanut ja kehittynyt normaalisti.

Kuumevaiheita näyttää olevan kahta vaikeusastetta. Jos kuumeeseen liittyy ripulia ja suun tai nielun limakalvon rakkuloita tai haavaumia, kuume kestää 3–5 päivää, ja ripuli jatkuu kuumevaiheen jälkeen. Jos näitä oireita ei esiinny, kuume laskee 2–3 päivässä, ja sen jälkeen lapsi on kaikin puolin oireeton. Kaulan alueen imusolmukkeet ovat harvoin suurentuneet. Lisäksi lapsi on sairastanut varsin runsaasti hengitysteiden infektioita, jotka ovat parantuneet tavalliseen tapaan ilman jälkitauteja. Lapsella on ruoka-allergia – esimerkiksi kananmunasta on tullut selvä iho-reaktio. Hypoallergista ruokavaliota kokeiltiin, mutta sillä ei ollut vaikutusta kuumevaiheiden uusimisen, ja siitä luovuttiin. Rokotuksiin on liittynyt voimakkaita paikallisia

ja kuumereaktioita. Rokotukset on annettu sairaalassa, ja ohjelma on viety läpi lähes normaalissa aikataulussa.

Lasta on tutkittu hyvin perusteellisesti. Valkosolujen määrä ja jakauma ovat olleet normaalit kuumevaiheiden välillä. Löydökset sulkevat pois syklisen neutropanian toistuvan kuumeen syynä. Mitään merkkejä immunologisesta vajavuudesta ei ole löydetty. Seerumin immunoglobuliiniarvot, mukaan luettuina IgG-alatyypit, ovat olleet toistuvasti normaalit. Soluvälitteisen immunitetin testit, lymfossyyttien jakautumat ja mitogeneeni- ja antigeenistimulaatiot ovat normaalit. Krooniset infektiot, pahanlaatuiset sairaudet ja krooniset tulehdukselliset sairaudet on suljettu pois laajoilla tutkimuksilla. Esimerkiksi luuydintutkimuksen tulos on ollut toistuvasti normaali, ja pohjukaisuolen ja pakusuolen tähytyksissä ja näytteissä ei ole havaittu poikkeavaa. Kuumeen alussa annettu steroidi ei ole vaikuttanut taudinkuvaan eikä kuumeen keston. Vuoden iässä lapselta poistettiin kitarisa ja nielurisat, mutta toimenpiteellä ei ollut vaikutusta kuumeisiin. Kuumeiden varhainen alkua, suun, nielun ja kaulan alueen imusolmukkeiden vähäiset oireet sekä hoitojen tehottomuus sopivat huonosti PFAPA-oireyhtymään.

Potilaan taudinkuva – syntymästä saakka esiintyneet säännöllisesti toistuvat kuumeet väliaikoina oireettomalla lapsella – sopii parhaiten geneettiseen toistuvaan kuumeeseen (Chandy ja Gilsdorf 2002). Tämän ryhmän sisällä kliininen kuva ja taudin alkaminen imeväisiässä sopivat parhaiten AIDS-oireyhtymään. Seerumin IgD-pitoisuus mitattiin kahdesti, ja se oli alle mittausrajan (23 mg/l). Seerumin IgA oli mitattavissa ja viitealueella. Virtsan mevalonaattipitoisuus määritettiin kuumevaiheen aikana, mutta se ei ollut suurentunut. Vasta kahden vuoden iässä, kun päätös geenitestien tekemisestä oli tehty ja DNA:ta oli eristetty, todettiin mitattava seerumin IgD-pitoisuus (79 mg/l, viitealue < 120 mg/l) ja suurentunut IgA-pitoisuus (1,7 mg/l, viitealue < 0,7 mg/l).

Ratkaisu ongelmaan löytyi tuoreesta katsauksesta, jossa esiteltiin kolme geneettistä kuumeoireyhtymää: Välimeren kuume, AIDS ja TRAPS (Drenth ja van der Meer 2001). Näiden kolmen oireyhtymän diagnostiikkaan voidaan nykyisin käyttää molekyyli- ja geenitieteisiä menetelmiä. Kirjoituksessa mainittiin myös hollantilaisen kliinisen tutkimuskeskuksen (University Medical Center St Radboud, Nijmegen) Internet-osoite (www.hids.net). Lähetimme sinne kuvauksen potilaasta, ja konsultoiva lääkäri piti AIDS-diagnoosia varsin todennäköisenä. Tyypilliset löydökset, kuten seerumin IgD:n, seerumin IgA:n ja virtsan mevalonaatin suurentuneet pitoisuudet, puuttuvat usein pieniltä lapsilta. Saimme ajankohtaista tietoa myös taudin hoidosta ja ennusteesta. Hoitoa ei toistaiseksi ole, mutta aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa simvastatiini on osoittautunut lupaavaksi (Anna Simon, henkilökohtainen tiedonanto). Sairauteen sinänsä ei liity lisäsairauksia, jos kuumevaiheet onnistutaan hoitamaan ilman komplikaatioita.

Päätimme käyttää DNA-tutkimuksia potilaamme toistuvan kuumeen selvittämiseksi. Lähetimme eristetyn DNA-näytteen Hollantiin edellä mainittuun keskuksen AIDS-oireyhtymän valtamutaation tutkimusta varten. Näytteesä todettiin tämä mutaatio (V377I) heterotsygoottisena toisessa MVK-geenin alleelissa. Sekvenssianalyyseissä havait-

tiin lisäksi toinen heterotsygoottinen mutaatio (R277C). Saamamme lausunnon mukaan löydetty harvinainen R277C-mutaatio on myös patogeeninen, ja nämä löydökset yhdessä varmistavat potilaan AIDS-diagnoosin.

Pohdinta

Lastentautien oppi- ja käsikirjoissa toistuvan kuumeen ongelmaa käsitellään hyvin lyhyesti, yleensä osana pitkittynyttä epäselvää kuumetta (fever of unknown origin) eikä toistuvan kuumeen geneettisiä syitä käsitellä ollenkaan. Lasten infektiosairauksien laaja kaksiosainen perusteos (Lorin ja Feigin 1998) esittelee toistuvat kuumeet 20 rivillä. PFAPA ja syklinen neutropania esitellään lyhyesti, ja geneettisistä kuumeista mainitaan nimeltä ainoastaan Välimeren kuume. Toistuvan kuumeen selvittelyssä ei siis voi tukeutua oppi- ja käsikirjoihin.

Tämän potilastapauksen selvittelyssä auttoivat hyvä, ajankohtaista tietoa sisältävä yleiskatsaus aiheesta (Drenth ja van der Meer 2001) ja siinä mainittu alan asiantuntijoiden Internet-osoite. Koska potilastapaus muistutti kliiniseltä kavaltaan AIDS-oireyhtymää mutta kaikki laboratoriolöydökset olivat kielteiset, oli näitä potilaita hoitavan lääkärin konsultoiminen välttämätöntä. Konsultoiva lääkäri tavoitettiin Hollannista kyseisen oireyhtymän kliinisestä tutkimuskeskuksesta.

Potilaamme diagnoosi varmistui DNA-tutkimusten avulla. Hänellä on kaksi MVK-geenin patogeenista pistemutaatiota, joista toinen on AIDS-oireyhtymän valtamutaatio. Tämä valtamutaatio on havaittu yli 90 %:lla tutkituista potilaista, joista suurin osa on keskieurooppalaisia (Houten ym. 2002). AIDS-potilailla valtamutaatio esiintyy tyypillisesti heterotsygoottisena toisen missense-tyyppisen mutaation kanssa, joka aiheuttaa aminohapon vaihtumisen polypeptidiketjuun, kuten omallakin potilaallamme. DNA-tutkimuksen tuloksen tulkinnan kannalta on tärkeää, että tutkimus tehtiin luotettavassa laboratoriossa, jossa on kokemusta tämän maailmanlaajuisestikin harvinaisen kuumeoireyhtymän diagnostiikasta.

AIDS-oireyhtymään ei ole olemassa hoitoa. Sairauteen ennuste on hyvä, eikä sairauteen sinänsä liity jälkitauteja. Esimerkiksi TRAPS-oire-

yhtymän ja Välimeren kuumeen pelättyä jälki-
tautia amyloidoosia ei esiinny. HIDS-potilaat ei-
vät ole herkkiä saamaan vakavia infektioita, ku-
ten tapahtuu syklisessä neutropeniassa. Koska
HIDS-oireyhtymään liittyy voimakas akuutin
vaiheen reaktio, suurin ongelma on erottaa oi-
reyhtymään kuuluvat kuumeet vakavista infek-
tioista. Kuume on korkea (omalla potilaallam-
me korkeimmillaan 41 °C) ja reagoi huonosti
hoitoon, joten kuivuman, kuumeekouristusten ja
muiden kuumeeseen liittyvien seurausten vaara

on ilmeinen. Jos korkeat kuumeet, runsas sai-
rastelu ja toistuvat sairaalahoidot eivät aiheuta
sekundaarisia ongelmia, potilaat kasvavat ja ke-
hittyvät normaalisti. Iän karttuessa kuumevai-
heet yleensä harvenevat ja lievittyvät.

* * *

Kiitämme sisätautien erikoislääkäriä Anna Simonia
(Department of General Internal Medicine, University
Medical Center St Radboud, Nijmegen, Netherlands)
yhteistyöstä ja lopulliseen diagnoosiin johtaneesta asian-
tuntevasta konsultaatiosta.

Kirjallisuutta

- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–64.
- Chandy J, Gilsdorf J. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1071–80.
- Drenth J, van der Meer J. Hereditary periodic fever. *N Engl Med J* 2001;345:1748–56.
- Feder H Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253–6.
- Hammond W, Price T, Souza L, Dale D. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl Med J* 1989;320:1748–11.
- Houten S, Koster J, Romeijn G, ym. Organization of the mevalonate kinase (MVK) gene and identification of novel mutations causing mevalonic aciduria and hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:253–9.
- Houten S, Frenkel J, Rijkers G, Wanders R, Kuis W, Waterham H. Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;11:3115–24.
- Karenko L, Pettersson T, Roberts P. Autosomal dominant »Mediterranean fever» in a Finnish family. *J Intern Med* 1992;232:365–9.
- Lorin M, Feigin R. Fever without localizing signs and fever of unknown origin. Kirjassa: Feigin, Cherry, toim. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998, s. 820–30.
- McDermott M, Aksentjevich I, Galon J, ym. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–44.
- Nevala H, Karenko L, Stjernberg S, ym. A novel mutation in the third extracellular domain of the tumor necrosis factor receptor 1 in a Finnish family with autosomal-dominant recurrent fever. *Arthritis Rheum* 2002;46:1061–6.
- Scholl P. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:563–6.
- Souid A. Congenital cyclic neutropenia. *Clin Pediatr* 1995;34:151–5.
- Thomas K, Feder H Jr, Lawton A, Edwards K. Periodic fever syndromes in children. *J Pediatr* 1999;135:15–21.
- Välämäki M, Anttila P, Pentikäinen P, Törnroth T, Maury P, Nyman J. Välimeren kuumeita Itämeren rannalla. *Duodecim* 1985;101:2428–32.
- MATTI KORPPI, ma. professori
matti.korppi@uku.fi
KYS:n ja Kuopion yliopiston lastentautien klinikka
70210 Kuopio
- JUSSI KORHONEN, erikoislääkäri
Pohjois-Karjalan keskussairaalan lastentautien yksikkö
80210 Joensuu
- KAIJA LINDSTRÖM, erikoislääkäri
Etelä-Karjalan keskussairaalan lastentautien yksikkö
51310 Lappeenranta
- TARJA MONONEN, dosentti, apulaisylilääkäri
KYS:n kliinisen genetiikan yksikkö
70210 Kuopio